

⑫ 公開特許公報(A) 平2-250876

⑤ Int. Cl.⁵
C 07 D 293/12識別記号 庁内整理番号
7431-4C※

④ 公開 平成2年(1990)10月8日

審査請求 未請求 請求項の数 7 (全5頁)

④ 発明の名称 2-フェニル-1, 2-ベンズイソセレンゾール-3 (2H)-オ
ンの安定した非経口溶液及びその製造方法

② 特 願 平1-276183

② 出 願 平1(1989)10月25日

優先権主張 ②1988年10月29日③西ドイツ(DE)④P 38 36 892.7

⑦ 発 明 者 イエルク ハガー ドイツ連邦共和国, 5000 ケルン 30, ヘルマン-ヨゼ
フ-シュミット-シュトラッセ 48⑦ 出 願 人 アー. ナターマン ウ ドイツ連邦共和国, 5000 ケルン 30, ナターマンナレー
ント コンパニー ゲ 1
ゼルシヤフト ミット
ベシュレンクテル
ハフツング⑦ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外3名
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

2-フェニル-1, 2-ベンズイソセレンゾール
-3 (2H)-オンの安定した非経口溶液及びそ
の製造方法

2. 特許請求の範囲

1. 2-フェニル-1, 2-ベンズイソセレンゾ
ール-3 (2H)-オンの安定した非経口溶液であ
って、2-フェニル-1, 2-ベンズイソセレンゾール
-3 (2H)-オンと1種又は数種のリン脂質との水
溶性組合せを含むことを特徴とする溶液。2. 前記溶液中における 2-フェニル-1, 2-
ベンズイソセレンゾール-3 (2H)-オン: リン
脂質(1種又は数種)の重量比が 1:2500~1:15
の間であることを特徴とする請求項1記載の溶液。3. 前記1種又は数種のリン脂質が天然又は合
成リン脂質を要わすことを特徴とする請求項1又
は2記載の溶液。

4. 天然のリン脂質として、化合物ダイズレシ

チン又は卵レシチン又は高度に精製されたその画
分を含んで成ることを特徴とする請求項1~3記
載の溶液。5. 前記合成リン脂質がホスファチジルコリン、
ホスファチジルグリセロール又はその混合物であ
ることを特徴とする請求項1~3記載の溶液。6. 請求項1~5記載の薬物製剤の製造方法で
あって、2-フェニル-1, 2-ベンズイソセレン
ゾール-3 (2H)-オン(Ebselen)を、1種のリン
脂質又は数種のリン脂質の混合物及び場合によ
っては、1種又は数種の追加の助剤とを既知方
法で混合し、その混合物を生理食塩水に添加し、
その得られた生理食塩溶液を、場合によっては追
加の助剤により中性にし、そして得られた溶液を
殺菌することを特徴とする方法。7. 2-フェニル-1, 2-ベンズイソセレンゾ
ール-3 (2H)-オン(Ebselen)及び1種又は数
種のリン脂質の組合せ及び場合によっては、1
種又は数種の助剤を含んで成る請求項1~5記載
の溶液の薬物製剤として使用。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、非経口投与物である新規溶液及び1:2500～1:15の重量比での2-フェニル-1,2-ベンゾイソセレンゾール-3(2H)-オン(Ebselen):1種又は数種のリン脂質及び場合によっては、1種又は数種の助剤を含んで成る新規溶液に関する。本発明はさらに、そのような溶液の製造方法及び2-フェニル-1,2-ベンゾイソセレンゾール-3(2H)-オン(Ebselen)及び1種又は数種のリン脂質を含んで成る薬物製剤の製造におけるそれらの使用にも関する。

Ebselenは、既知の生成物である(DE-PS 3027 073)。それは、2-メチルセセノール-N-フェニル-ベンズアミドを五塩化リンとの反応にゆだね、そして続いてその得られた生成物を加水分解することによる、R.Weber及びM.Renson, Bulletin de la Soc. Chem. de France 1976 (7/8), 1124～1126ページの方法により生成され得る。Ebselenを含む製剤は、種々の疾病の処置、たとえば感染病の予防及び治療、悪性腫瘍の治療(DE-OS

3638124)、免疫系の刺激又は、セレン欠乏疾患の処置のために使用され得る。さらに、Ebselenは抗-動脈硬化及び抗-炎症特性を有し、そしてリウマチ性疾患の治療にも適用される(DE-OS 3027073)。Ebselenはさらに、酸化性ストレス(DE-OS 3616920)により引き起こされる欠乏症、たとえば肝臓欠乏症、心臓梗塞形成、乾癬及び放射線により引き起こされる疾患の治療に有用である重要な物質でもある。Ebselenは、局部使用のための薬物製剤としても知られており(DE-OS 3620674)、ここで炎症性及びアレルギー性皮膚疾患、たとえば乾癬の外部処置に使用され得る。

広範囲の性質のうち、水中におけるEbselenのひじょうに低い溶解性は重要な点である。それにより、非経口溶液の形でEbselenの使用は、妨げられる。有機溶媒(この中にEbselenが溶解される)を含んで成る製剤は、満足する結果を提供しない。なぜならば、注射のために水又は生理食塩水によりそのような溶液の希釈は、Ebselenの結晶の沈殿を引き起こすからである。

生理学的pHを有する、2-フェニル-1,2-ベンゾイソセレンゾール-3(2H)-オン(Ebselen)の置くべき安定した水溶液が、Ebselenと1種又は数種の天然又は合成リン脂質との混合により生成され得、そしてここでEbselen:リン脂質の重量比は1:2500～1:15の範囲であった。場合によっては、さらに助剤も添加され得る。

この場合、Ebselenと1種又は数種のリン脂質との組合せの新規水溶液が形成される。そのような溶液は、非経口投与(たとえば筋肉内又は静脈内投与)のためにひじょうに適切であり、そしてそのような溶液は長く存続する効果を示す。

そのような溶液の調製のためには、それらの成分がそれぞれに添加され、そして通常の方法、たとえば高圧ホモジネーターの助けにより攪拌され、均質溶液が調製される。多くの場合、単純な攪拌によりその溶液を得ることが可能である。その溶液を調製するためのもう1つの可能性は、超音波による処理又はいわゆる"French Press"を用いることである。

等張溶液を製造するための生成物は、均質溶液の調製の前又は後で添加され得る。そのような生成物は、塩化ナトリウム、グルコース又は同様のものである。生理学的pHに近いpHを得るために、塩基、たとえば苛性ソーダ液又は緩衝剤を添加することが好都合である。このようにして調製された溶液は通常の方法で殺菌され、そして通常、アンプル中に充填され得る。

光及び酸素に対するリン脂質の感受性の観点から、酸素の排除により及び保護雰囲気下で並びに光の排除により作業を行うことが好ましい。

天然及び合成リン脂質の両者が使用され得る。天然のリン脂質(植物又は動物起源の)は、特にホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジイルイノシトール、ホスファチジルグリコール、カルジオリピン又はプラスマローゲンであり、これらはダイズ又は卵から得られる。そのようなリン脂質のいくつかの混合物、たとえば下記商品もまた有用である:

Phospholipon^(R) 100 (ダイズからの95% 天然ホスファチジルコリン)、
 Phospholipon^(R) 100H (ダイズからの98% 十分に水素化されたホスファチジルコリン) 及び
 Phospholipon^(R) 80 (ホスファチジルコリン76% 及びホスファチジルエタノールアミン12%から成る、ダイズからのリン脂質)。

合成ホスファチドは、たとえば
 ジヘキサデカノイルホスファチジルコリン、
 ジテトラデカノイルホスファチジルコリン、
 ジオレイルホスファチジルコリン及びジリノイルホスファチジルコリンであり、特にジバルミトイルホスファチジルコリン及びジバルミトイルホスファチジルグリセロールである。

助剤は、たとえばコレステロール、胆汁酸の誘導体及びその塩、ベンジルアルコール、天然油 (Miglyol 812) 及びグリセロールである。

本発明の製剤の調製は、次の例にさらに例示さ

れる。

例 1

| | |
|--------------------------------|----------|
| Ebselen | 0.110 g |
| D P P C (ジバルミトイルホスファチジルコリン) | 13.330 g |
| D P P G (ジバルミトイルホスファチジルグリセロール) | 1.330 g |
| コレステロール | 6.450 g |

緩衝剤 (pH 4 に調整) 全量を1000mlにするまで
 Ebselen, D P P C, D P P G 及びコレステロールを、メタノール1重量部及びクロロホルム1重量部の混合液中に溶解する。溶媒を除き、そして得られたフィルムを不活性ガス下で緩衝液により水和水化する。ガラスボールを加え、そしてリボソームが攪拌により形成される。それらを滅菌条件下で通常の方法により濾過し、そしてアンプルに充填する。

例 2

| | |
|---------|----------|
| Ebselen | 0.150 g |
| D P P C | 18.180 g |
| D P P G | 1.818 g |
| コレステロール | 8.790 g |

注射用蒸留水 全量を1000mlにするまで
 前記生成物を混合し、そして例 1 に記載されるようにしてさらに処理する。

例 3

| | |
|---------|----------|
| Ebselen | 0.110 g |
| D P P C | 13.330 g |
| D P P G | 1.330 g |
| コレステロール | 6.450 g |

緩衝剤 (pH 4 に調整) 全量を1000mlにするまで
 前記生成物を混合し、そして例 1 に記載されるようにしてさらに処理する。

例 4

| | |
|---------|----------|
| Ebselen | 0.330 g |
| D P P C | 39.970 g |
| D P P G | 3.997 g |
| コレステロール | 19.338 g |

緩衝剤 全量を1000mlにするまで
 前記生成物を混合し、そして例 1 に記載されるようにしてさらに処理する。

例 5

| | |
|---------|----------|
| Ebselen | 0.400 g |
| D P P C | 48.480 g |
| D P P G | 4.848 g |
| コレステロール | 23.440 g |

緩衝剤 全量を1000mlにするまで
 前記生成物を混合し、そして例 1 に記載されるようにしてさらに処理する。

例 6

| | |
|---------|----------|
| Ebselen | 0.430 g |
| D P P C | 50.170 g |
| D P P G | 5.017 g |
| コレステロール | 24.112 g |

緩衝剤 全量を1000mlにするまで
 前記生成物を混合し、そして例 1 に記載されるようにしてさらに処理する。

例 7

| | |
|---------------------------------|----------|
| Ebselen | 0.100 g |
| Phospholipon ^(R) 100 | 45.215 g |
| ナトリウムデソキシコレート | 17.621 g |
| ベンジルアルコール | 15.700 g |

注射用蒸留水 全量を1000mlにするまで
Ebselen 及び Phospholipon 100 を、エタノール中に溶解する。真空下で溶解を除去した後、その得られた混合物を、ナトリウムデソキシコレートの溶液中で攪拌する。例2に記載されるようにしてベンジルアルコール及び水を添加した後、その溶液を滅菌条件下で濾過し、そしてアンプル中に充填する。

例 8

| | |
|---------------------------------|-----------|
| Ebselen | 0.300 g |
| Phospholipon ^(R) 100 | 116.900 g |
| ナトリウムデソキシコレート | 45.900 g |
| ベンジルアルコール | 15.700 g |

注射用蒸留水 全量を1000mlにするまで
前記生成物を混合し、そして例7に記載されるようにしてさらに処理する。

例 9

| | |
|---------------------------------|-----------|
| Ebselen | 0.300 g |
| Phospholipon ^(R) 100 | 116.900 g |
| グリココール酸 | 58.200 g |

前記生成物を混合し、そして例7に記載されるようにしてさらに処理する。

例 12

| | |
|--------------------------------|----------------|
| Ebselen | 0.500 g |
| Phospholipon ^(R) 80 | 108.700 g |
| 注射用蒸留水 | 全量を1000mlにするまで |

Ebselen 及び Phospholipon^(R) 80を、注射用蒸留水中に攪拌することにより分散する。その得られた混合物を高圧ホモジネーターにより処理する。続いて、例1におけるようにして、滅菌条件下で濾過し、そしてアンプル中に充填する。

例 13

| | |
|--------------------------------|----------------|
| Ebselen | 0.420 g |
| Phospholipon ^(R) 80 | 111.250 g |
| 注射用蒸留水 | 全量を1000mlにするまで |

前記生成物を混合し、そして例12に記載されるようにしてさらに処理する。

例 14

| | |
|---------|----------|
| Ebselen | 0.200 g |
| レシチン | 20.000 g |

| | |
|-----------|----------|
| NaOH | 5.000 g |
| ベンジルアルコール | 15.700 g |

注射用蒸留水 全量を1000mlにするまで
前記生成物を混合し、そして例7に記載されるようにしてさらに処理する。

例 10

| | |
|--------------------------------|-----------|
| Ebselen | 0.300 g |
| Phospholipon ^(R) 80 | 116.900 g |
| イムロコール酸 | 64.370 g |
| NaOH | 5.000 g |
| ベンジルアルコール | 15.700 g |

注射用蒸留水 全量を1000mlにするまで
前記生成物を混合し、そして例7に記載されるようにしてさらに処理する。

例 11

| | |
|---------------------------------|-----------|
| Ebselen | 0.450 g |
| Phospholipon ^(R) 100 | 110.440 g |
| コール酸ナトリウム | 40.125 g |
| ベンジルアルコール | 15.700 g |

注射用蒸留水 全量を1000mlにするまで
~~前記生成物を混合し、そして例7に記載される~~

| | |
|-------------|----------------|
| Miglyol 812 | 170.000 g |
| グリセロール | 16.000 g |
| 注射用蒸留水 | 全量を1000mlにするまで |

Ebselen を、Miglyol 812 及びレシチン中に溶解する(溶液I)。グリセロールを注射用蒸留水に添加する(溶液II)。両溶液を混合し、そして高圧ホモジネーターにより処理する。得られたエマルジョンをオートクレーブにより滅菌し、そしてアンプル中に充填する。

例 15

| | |
|-------------|-----------|
| Ebselen | 0.500 g |
| レシチン | 24.000 g |
| Miglyol 812 | 200.000 g |
| グリセロール | 32.000 g |

注射用蒸留水 全量を1000mlにするまで
前記生成物を混合し、そして例14に記載されるようにしてさらに処理する。

例 16

| | |
|---------|----------|
| Ebselen | 1.000 g |
| レシチン | 24.000 g |

Miglyol 812 200.000 g
 グリセロール 32.000 g
 注射用蒸留水 全量を1000mlにするまで
 前記生成物を混合し、そして例14に記載されるようにしてさらに処理する。

例17

Ebselen 2.000 g
 レシチン 32.000 g
 Miglyol 812 220.000 g
 グリセロール 37.000 g
 注射用蒸留水 全量を1000mlにするまで
 前記生成物を混合し、そして例14に記載されるようにしてさらに処理する。

第1頁の続き

| ⑤Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 |
|-----------------------|------|---------|
| // A 61 K 9/08 | H | 7624-4C |
| 31/41 | | 7475-4C |
| 47/24 | G | 7624-4C |
| (A 61 K 31/41 | | |
| 31:685) | | 7431-4C |

⑦発明者 アンドレア ミハエラ ヒュター
 ドイツ連邦共和国, 5000 ケルン 41, ブラウバイラー
 ベック 133

⑦発明者 ヨアヒム レディンク
 ドイツ連邦共和国, 5000 ケルン 1, バイセンブルガー
 シュトラーセ 13